

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Reaksi kimia adalah proses berubahnya pereaksi menjadi hasil reaksi (Syukri, 1999). Reaksi kimia berjalan dengan kecepatan atau laju tertentu. Faktor-faktor yang mempengaruhi laju reaksi perlu dikendalikan jika kita menginginkan membandingkan laju reaksi dari berbagai macam reaksi (Masel, 2002). Faktor-faktor yang mempengaruhi laju reaksi terdiri dari suhu, konsentrasi pereaksi, sifat pereaksi dan katalis (Syukri, 1999). Penentuan laju reaksi dapat dilakukan dengan jalan memvariasi salah satu faktor (misalnya konsentrasi reaktan) dan mengendalikan faktor lainnya.

Laju reaksi serta faktor yang mempengaruhi laju reaksi dapat ditentukan dengan mempelajari kinetika kimianya (Syukri, 1999). Menurut Khairat dan Herman (2004) informasi konstanta laju reaksi dan orde reaksi terhadap pereaksi dapat digunakan untuk merancang alat pabrik maupun perancang reaktor dalam proses produksi. Penentuan konstanta laju reaksi serta orde reaksi terhadap pereaksi perlu dilakukan agar dapat merancang reaktor yang sesuai jika diinginkan mensintesis senyawa dalam skala industri.

Salah satu senyawa yang diharapkan dapat disintesis berskala industri adalah gamavuton-0. Senyawa gamavuton-0 (GVT-0) [1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on] merupakan salah satu senyawa analog kurkumin. Senyawa ini mempunyai jembatan rantai karbon yang lebih pendek

(pentadienon) daripada kurkumin (heptadiendion), memiliki satu gugus karbonil dan tidak mempunyai gugus metilen (Margono dan Zendrato, 2006). Melalui pendekatan diskoneksi, senyawa GVT-0 dapat disintesis dari aseton dan vanilin (Warren, 1995).

Berdasarkan penelitian Nugroho^a dkk. (2009) senyawa GVT-0 memiliki aktifitas sitotoksik dan antiproliferatif pada sel leukemia basofil tikus (RBL-2H3) dengan mekanisme seperti kurkumin yang merupakan *lead compound* dari senyawa GVT-0. Selain itu, senyawa GVT-0 juga dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi melalui mekanisme penangkap radikal oksigen (Widodo dkk., 2007).

Senyawa GVT-0 memiliki banyak manfaat sehingga membuat senyawa ini berpotensi besar untuk diproduksi dalam skala industri. Hal itu dikuatkan dengan murahnya bahan-bahan yang diperlukan untuk sintesis senyawa GVT-0 sehingga diharapkan dapat tersedia obat baru produksi dalam negeri yang efektif, aman dan terjangkau oleh masyarakat serta dapat bersaing di pasaran (Widodo dkk., 2007).

Data konstanta reaksi yang diperlukan untuk mensintesis senyawa GVT-0 dalam skala industri antara lain orde reaksi dan konstanta kecepatan reaksi. Orde reaksi tidak dapat ditentukan dengan melihat persamaan dari suatu reaksi melainkan harus melalui suatu percobaan. Salah satunya adalah dengan memvariasi konsentrasi dari salah satu reaktan yakni vanilin dan mengendalikan faktor-faktor yang lain. Hal ini disebabkan karena mekanisme reaksi kimia terdiri dari beberapa tahap dan kecepatan reaksi sering ditentukan dari kecepatan tahap-tahap reaksi tersebut (Cairns, 2003). Berdasarkan paparan tersebut perlu dilakukan

penelitian untuk menentukan orde reaksi dan juga konstanta kecepatan reaksi pada GVT-0.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dirumuskan suatu permasalahan yaitu:

1. Apakah peningkatan konsentrasi vanilin dapat mempengaruhi laju reaksi pembentukan senyawa GVT-0?
2. Berapakah orde reaksi pembentukan GVT-0?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan untuk:

1. Mengetahui adanya pengaruh peningkatan konsentrasi vanilin sebagai *starting material* terhadap laju reaksi pembentukan GVT-0.
2. Mengetahui orde reaksi pembentukan GVT-0.

D. Tinjauan Pustaka

1. Pengertian kinetika kimia

Reaksi kimia adalah proses berubahnya pereaksi menjadi hasil reaksi (Syukri, 1999). Kinetika kimia digunakan untuk mengukur dan memprediksi kecepatan dari suatu reaksi kimia. Data kecepatan reaksi dapat digunakan untuk mengetahui tahap-tahap mekanisme reaksi (Hill dan Petrucci, 2002).

Kecepatan atau laju mengacu pada seberapa besar perubahan setiap unit tiap satuan waktu. Perubahan konsentrasi reaktan atau produk dalam reaksi kimia diekspresikan dalam mol per liter (mol L^{-1}) atau molaritas (M) (Hill dan Petrucci, 2002). Laju suatu reaksi dapat diketahui dari hasil percobaan laboratorium. Suhu percobaan harus dikontrol dan dicatat karena laju dipengaruhi oleh suhu. Konsentrasi pereaksi harus diukur sebelum dan setelah reaksi berlangsung dalam selang waktu tertentu, sehingga didapat nilai konsentrasi untuk berbagai waktu (Syukri, 1999).

Pengetahuan tentang faktor yang mempengaruhi laju reaksi berguna dalam mengontrol kecepatan reaksi sesuai yang diinginkan. Terdapat 4 faktor yang dapat mempengaruhi laju reaksi, yaitu:

a. Sifat pereaksi

Salah satu faktor penentu laju reaksi adalah sifat pereaksinya, ada yang reaktif dan ada yang kurang reaktif.

b. Konsentrasi pereaksi

Dua molekul yang akan bereaksi harus berinteraksi secara langsung. Jika konsentrasi pereaksi diperbesar, berarti kerapatan antar partikel bertambah besar dan akan memperbanyak kemungkinan interaksi dengan reaktan yang lain sehingga akan mempercepat reaksi. Akan tetapi harus diingat bahwa tidak selalu dengan pertambahan konsentrasi pereaksi akan meningkatkan laju reaksi, karena laju reaksi juga dipengaruhi oleh faktor lain yaitu persamaan laju reaksi dan kemolekulan reaksi.

1) Persamaan laju reaksi

Laju reaksi bergantung pada konsentrasi pereaksi pada saat itu. Bila reaksi $A \longrightarrow X$, maka $i = -\frac{d[A]}{dt} \propto [A]^m$ atau $r = k[A]^m$. m disebut orde yang nilainya nol, satu, dua, tiga atau pecahan. Persamaan di atas merupakan persamaan laju reaksi sedangkan nilai k sebagai konstanta laju reaksi.

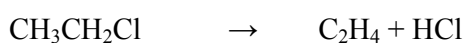
Dari persamaan laju reaksi dapat dihitung pengaruh perubahan konsentrasi pereaksi terhadap laju reaksi. Pengetahuan ini sangat penting dalam mengontrol laju reaksi seperti yang diharapkan, yaitu dengan mengatur konsentrasi pereaksi (Syukri, 1999).

Pada reaksi yang mengikuti orde 1, diperoleh persamaan sebagai berikut:
 $\ln \frac{a}{(a-x)} = kt$, dimana a merupakan molaritas produk pada $t=0$ dan x adalah molaritas produk pada waktu t . Jika diplotkan data antara $\ln \frac{a}{(a-x)}$ vs t maka slope = konstanta kecepatan reaksi (k) (Masel, 2002). Pada reaksi tersebut, kecepatan reaksi akan tergantung dari konsentrasi (Wright, 2004).

2) Kemolekulan reaksi

Jumlah molekul yang terlibat dalam suatu reaksi disebut kemolekulan reaksi. Jumlahnya ada yang satu (tunggal), dua, dan tiga, yang berturut-turut disebut unimolekular, bimolekular, dan termolekular, dengan contoh sebagai berikut.

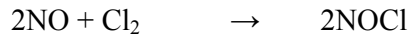
Unimolekular



Bimolekular



Termolekular



Kemolekulan reaksi ada yang sama dengan ordenya, tetapi ada pula yang tidak. Kemolekulan reaksi yang sama dengan ordenya disebut reaksi sederhana sedangkan kemolekulan reaksi yang tidak sama dengan ordenya disebut reaksi rumit (Syukri, 1999).

c. Suhu

Hampir semua reaksi menjadi lebih cepat bila suhu dinaikkan. Peningkatan kecepatan reaksi tersebut dikarenakan kalor yang diberikan akan menambah energi kinetik partikel pereaksi. Jumlah dan energi tabrakan bertambah besar sehingga kecepatan untuk melewati energi aktivasi menjadi lebih besar (Syukri, 1999).

d. Katalis

Laju suatu pereaksi dapat diubah (umumnya dipercepat) dengan menambahkan zat yang disebut katalis. Katalis sangat diperlukan dalam reaksi organik, termasuk dalam organisme. Katalis dalam organisme disebut enzim dan dapat mempercepat reaksi ratusan sampai puluhan ribu kali (Syukri, 1999).

2. Cara menentukan persamaan laju reaksi

Persamaan laju reaksi sangat penting dalam kinetika kimia, tetapi yang sering menjadi masalah adalah cara menentukannya, karena tidak dapat diketahui langsung dari persamaan reaksi (Syukri, 1999). Eksponensial dalam persamaan reaksi bukan merupakan turunan koefisien steriokimia dalam persamaan kimia, meskipun kadang-kadang merupakan nilai yang sama (Hill dan Petrucci, 2002). Cara untuk memperoleh koefisien tersebut adalah dengan melakukan eksperimen, untuk mendapatkan data konsentrasi-waktu. Data tersebut diubah menjadi data konsentrasi-laju dan kemudian diolah untuk mendapatkan persamaan laju reaksinya.

Langkah pertama adalah menuliskan persamaan umum laju reaksi yang sesuai dengan jumlah pereaksi, apakah tunggal, dua atau tiga.

Jika pereaksi tunggal: $A \rightarrow \text{hasil}$

$$r = k[A]^m$$

Jika pereaksi dua: $A + B \rightarrow \text{hasil}$

$$r = k[A]^m[B]^n$$

Jika pereaksi tiga: $A + B + C \rightarrow \text{hasil}$

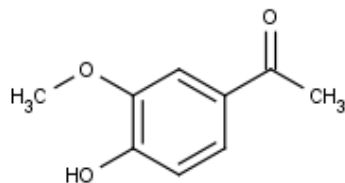
$$r = k[A]^m[B]^n[C]^o$$

Kemudian mengolah data eksperimen untuk mencari nilai m, n dan o (Syukri, 1999).

3. Vanilin

Vanilin ($C_8H_8O_3$) (Gambar 1) merupakan hablur halus berbentuk jarum, putih hingga agak kuning, rasa dan bau khas. Larutan vanilin akan bereaksi asam

terhadap lakmus. Vanilin memiliki sifat larut dalam air, mudah larut dalam etanol, kloroform, eter dan larutan alkali hidroksida tertentu, larut dalam gliserin dan air panas (Anonim, 1995).



Gambar 1. Struktur vanilin.

Tanaman vanilin (*Vanilla planifolia* Andrews) merupakan tanaman daerah iklim tropis hidup di dataran rendah sampai ketinggian 700 m dari permukaan laut. Hasil utama dari tanaman vanilin adalah buah berbentuk polong yang mempunyai aroma khas. Buah vanilin umumnya dipergunakan untuk memberi aroma pada makanan, gula-gulaan, coklat dan es krim (Kartono dan Isdijoso, 1977 cit Hayani dan Fatimah, 2002).

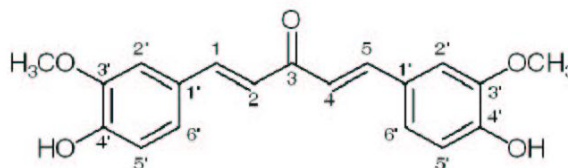
Selain isolasi dari tanaman, vanilin juga dapat diperoleh melalui jalur sintesis, dengan cara oksidasi isoeugenol yang bahan bakunya berasal dari limbah daun cengkeh. Prosedur standar yang biasa digunakan dalam sintesis vanillin adalah jalur oksidasi dengan nitrobenzene, selain itu dapat juga dilakukan dengan cara oksidasi dengan menggunakan oksidator H_2O_2 dan katalis methyltrioxorhenium (MTO) (Yuliani, 2007).

Analisa vanilin secara kualitatif dan kuantitatif perlu dilakukan untuk menjamin mutu serta kesesuaian label dengan produk yang mengandung vanilin. Menurut Farmakope Indonesia Edisi IV (1995), kadar vanilin dapat ditetapkan secara spektrofotometri. Berdasarkan penelitian Hayani dan Fatimah (2002)

penggunaan ekstrak alkohol 60% *p. a.* dan alkohol teknis 60% sebagai cairan penyari menghasilkan kadar vanilin yang sama yaitu 1,84%.

4. Gamavuton-0

Senyawa gamavuton-0 (GVT-0) [1,5-bis(4'-hidroksi-3'-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on] merupakan salah satu senyawa analog kurkumin (Gambar 2). Senyawa ini mempunyai jembatan rantai karbon yang lebih pendek (pentadienon) daripada kurkumin (heptadiendion), satu gugus karbonil dan sama sekali tidak mempunyai gugus metilen (Margono dan Zendrato, 2006).

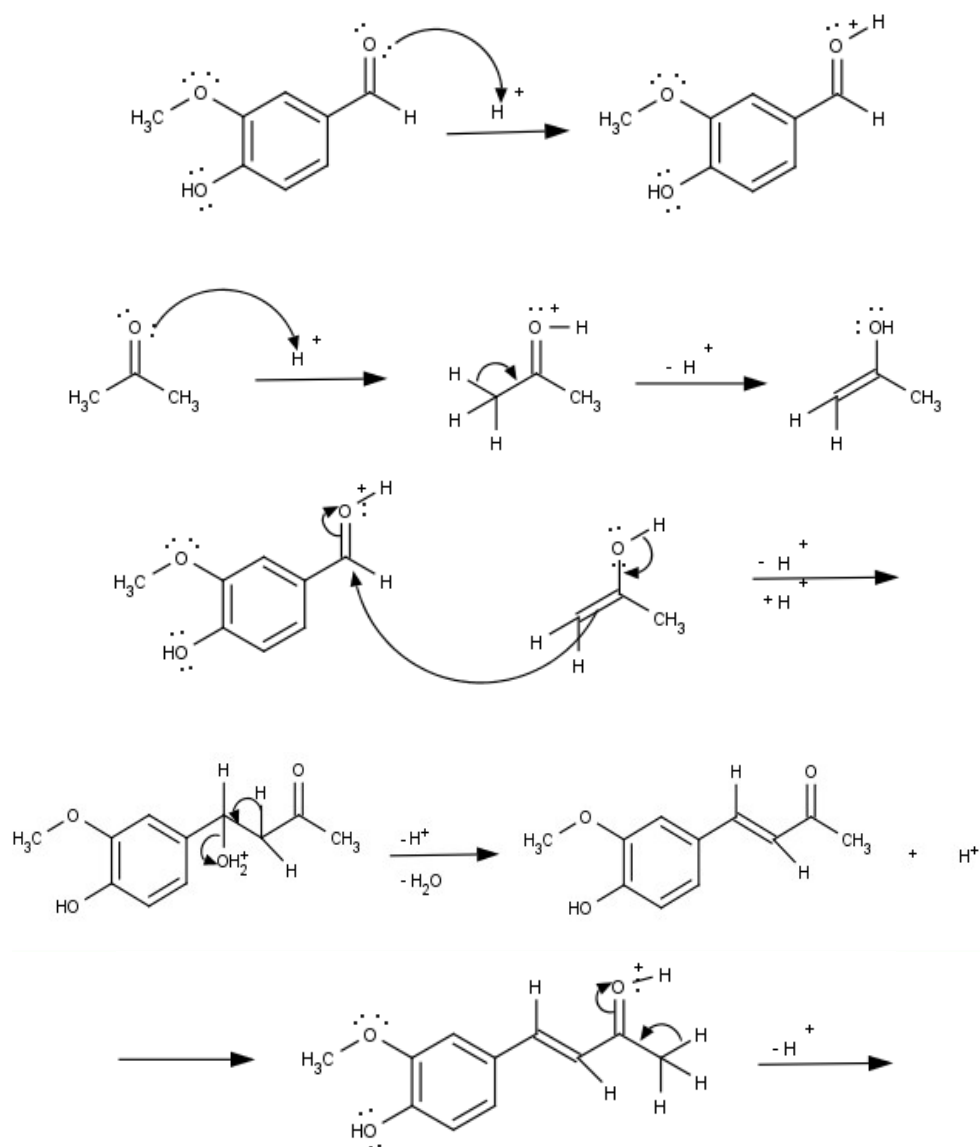


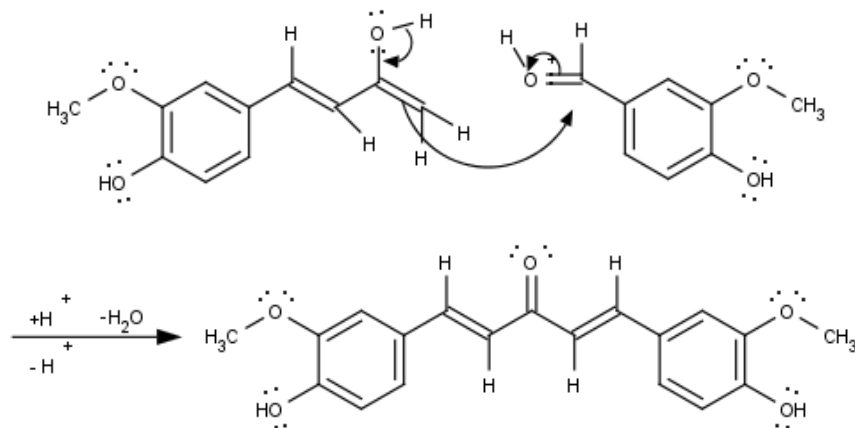
Gambar 2. Struktur senyawa gamavuton-0 (Putri, 2005).

Senyawa ini dapat diperoleh dari serbuk rimpang *Curcuma domestica* dengan ekstraksi menggunakan n-heksana dan metanol. Ekstrak metanol dilarutkan dalam etil asetat dan dipisahkan menggunakan kolom kromatografi. Gamavuton-0 dimurnikan dengan kromatografi lapis tipis preparatif dan diperoleh senyawa dengan titik lebur 82-83°C dengan λ maksimal dalam metanol adalah 380 nm (Masuda dkk., 1992).

Selain diisolasi dari tanaman asal, GVT-0 juga dapat disintesis dari vanilin dan aseton dengan menggunakan katalis asam HCl oleh Sardjiman (2000) tanpa menggunakan pelarut. Mekanisme sintesisnya seperti terlihat pada Gambar 3. Sintesis dilakukan dengan menggunakan perbandingan mol yang sama antara vanilin dan aseton, kemudian ditambah HCl. Campuran tersebut distirer pada suhu -10°C selama 1 jam dan dilanjutkan pada temperatur ruang selama 2 jam. Hasil

sintesis diisolasi setelah didiamkan selama 8 hari. Produk dicuci dengan air dingin, disaring dan padatnya dicuci kembali dengan air dingin untuk mengeliminasi asamnya. Sintesis GVT-0 dengan metode ini menghasilkan rendemen sebesar 89% dengan titik lebur 98-99°C.





Gambar 3. Reaksi sintesis GVT-0 dengan *strating material* vanilin dan aseton dengan katalis HCl (Sardjiman, 2000).

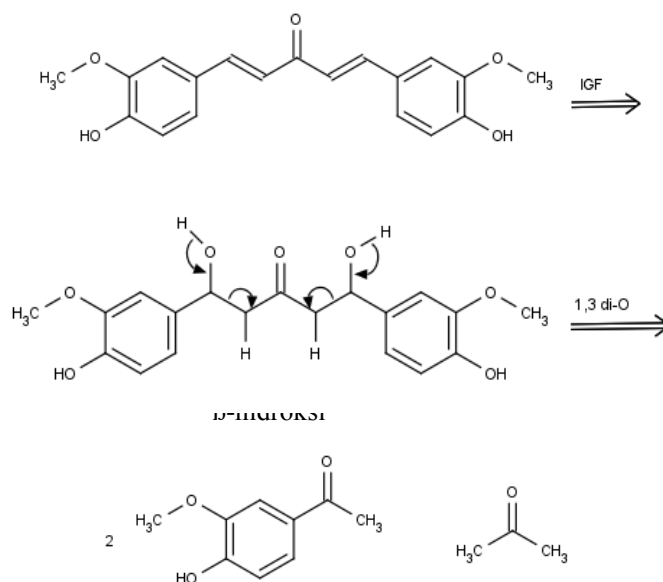
Senyawa ini juga dapat disintesis menggunakan katalis basa NaOH namun gugus hidroksi pada vanilin dilindungi terlebih dahulu dengan gugus metoksi metil (MOM). Tahap perlindungan gugus hidroksi fenil dilakukan dengan mereaksikan vanilin dengan metoksimetilklorida menghasilkan senyawa 4-o-metoksimetilvanilin. Untuk memperoleh senyawa GVT-0, gugus pelindung (MOM) pada hidroksi vanilin dihidrolisis menggunakan asam asetat. Metode sintesis ini diperoleh rendemen sebesar 42% (Masuda dkk., 1992).

Aktivitas antioksidan senyawa GVT-0 yang ditunjukkan dengan penghambatan *autooksidasi* dari asam oleinat, menunjukkan bahwa aktifitasnya lebih besar dibandingkan kurkumin (Masuda dkk., 1992). Adanya sistem 1,3-diketon mempunyai peran yang kecil pada aktivitas sebagai antioksidan maupun antiinflamasi dan substitusi gugus metoksi pada benzen mempunyai efek menurunkan atau meningkatkan aktivitas tidak hanya kurkuminoid tapi juga senyawa fenolik (Masuda dkk., 1992). Aktifitas biologis lain senyawa GVT-0 dilaporkan oleh Nugroho^b dkk. (2009) memiliki aktifitas sebagai anti alergi serta

mampu menghambat lipid peroksidase dan siklooksigenase (Sardjiman, 2000). Selain itu aktivitas anti inflamasinya menunjukkan harga ED50 36,6mg/kg (p.o) yang hampir sama dengan kurkumin yakni 36mg/kg (p.o) sedangkan ED50 fenil butazon adalah 58,5mg/kgBB. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas antiinflamasi senyawa GVT-0 lebih baik jika dibandingkan fenil butazon (Sardjiman, 2000).

5. Analisis diskoneksi senyawa GVT-0

Diskoneksi adalah reaksi kebalikan atau kerja kebalikan dari suatu reaksi sintesis. Diskoneksi dilakukan dengan pembayangan pecahnya suatu ikatan suatu molekul menjadi *starting material* yang mungkin. Berdasarkan pendekatan diskoneksi, GVT-0 dapat dibuat dengan starting material vanilin dan aseton sesuai dengan Gambar 4.



Gambar 4. Analisis diskoneksi GVT-0 menghasilkan *starting material* aseton dan vanilin (Sardjiman, 2000).

6. Kromatografi lapis tipis

Kromatografi merupakan suatu teknik pemisahan yang menggunakan fase diam dan fase gerak. Teknik kromatografi digunakan untuk memisahkan dan mengkuantifikasi berbagai macam komponen organik maupun komponen anorganik (Gandjar dan Rohman, 2008).

Kromatografi lapis tipis (KLT) merupakan salah satu metode pemisahan yang pelaksanaannya lebih mudah dan lebih murah daripada kromatografi kolom. Meskipun demikian, kromatografi lapis tipis memiliki keuntungan lain yaitu:

- a. Kromatografi lapis tipis banyak digunakan untuk tujuan analisis.
- b. Identifikasi pemisahan komponen dapat dilakukan dengan pereaksi warna, fluoresensi, atau dengan radiasi menggunakan sinar ultraviolet.
- c. Dapat dilakukan elusi secara menaik (*ascending*), menurun (*descending*), atau dengan cara elusi 2 dimensi.
- d. Ketepatan penentuan kadar akan lebih baik karena komponen yang akan ditentukan merupakan bercak yang tidak bergerak (Gandjar dan Rohman, 2008).

Fase diam yang digunakan dalam KLT merupakan penjerap berukuran kecil dengan diameter partikel antara 10-30 μ m. Penjerap yang paling sering digunakan adalah silika dan serbuk selulosa, sementara mekanisme sorpsi yang utama dalam KLT adalah partisi dan adsorpsi (Gandjar dan Rohman, 2008).

Fase gerak pada KLT dapat dipilih dari pustaka atau dengan mencoba-coba. Sistem yang paling sederhana adalah campuran dari 2 pelarut organik karena daya

elusi campuran kedua pelarut ini dapat mudah diatur sedemikian rupa sehingga pemisahan dapat terjadi secara optimal (Gandjar dan Rohman, 2008).

Menurut Gandjar dan Rohman (2008), analisa kualitatif secara KLT dilakukan dengan menghitung nilai R_f . Dua senyawa dikatakan identik jika mempunyai nilai R_f yang sama jika diukur dalam kondisi KLT yang sama. Selain itu ada beberapa cara kimiawi untuk mendeteksi bercak pada KLT yaitu:

- a. Menyemprot lempeng KLT dengan reagen kromogenik yang akan bereaksi secara kimiawi dengan seluruh solut yang mengandung gugus fungsional tertentu sehingga bercak menjadi berwarna.
- b. Mengamati lempeng di bawah sinar UV yang dipasang pada panjang emisi 254 atau 366 nm untuk menampakkan solut sebagai bercak yang gelap atau bercak yang berfluorosensi seragam.
- c. Menyemprot lempeng dengan asam sulfat pekat atau asam nitrat pekat lalu dipanaskan untuk mengoksidasi solut-solut organik yang akan nampak sebagai bercak hitam sampai kecoklatan.
- d. Memaparkan lempeng pada uap iodin dalam *chamber* tertutup.
- e. Melakukan *scanning* pada permukaan lempeng dengan densitometer (Rohman, 2009).

Sedangkan analisa kuantitatif secara KLT menurut Gandjar dan Rohman (2008) adalah dengan menghitung luas area bercak secara langsung dengan teknik densitometer dan dengan mengerok bercak lalu menetapkan kadarnya dengan metode analisis yang lain. Dari kedua cara tersebut, cara pertama lebih baik karena tidak terjadi kesalahan yang disebabkan pemindahan bercak atau ekstraksi.

7. Densitometri

Densitometri merupakan metode analisis instrumental yang berdasarkan pada interaksi radiasi elektromagnetik dengan analit yang merupakan bercak pada KLT. Densitometri lebih dititik beratkan untuk analisa kuantitatif analit-analit dengan kadar kecil, yang mana diperlukan pemisahan terlebih dahulu dengan KLT (Rohman, 2009). Evaluasi bercak hasil KLT secara densitometry dilakukan dengan cara bercak di-*scanning* dengan sumber sinar dalam bentuk celah (*slit*) yang dapat dipilih panjang dan lebarnya. Sinar yang dipantulkan diukur dengan sensor cahaya (fotosensor). Perbedaan sinar yang dipantulkan pada daerah yang tidak mengandung bercak dengan daerah yang mengandung bercak dihubungkan dengan banyaknya analit yang ada melalui kalibrasi pada lempeng yang sama (Rohman, 2009).

Pengukuran kromatografi lapis tipis dengan cara absorbansi atau fluoresensi merupakan cara yang banyak digunakan dalam analisa farmasi, karena keseksamaan dan keterulangannya. Pada teknik ini, pengukuran dilakukan pada panjang gelombang serapan yang maksimal untuk mencapai kepekaan yang besar (Munson, 1991). Kisaran ultraviolet rendah (di bawah 190 nm sampai 300 nm) merupakan daerah yang paling berguna (Rohman, 2009).

Pada sistem absorbansi, pengukuran dapat dilakukan dengan model pantulan atau transmisi. Pada cara pantulan, sinar yang dipantulkan diukur, baik sinar tampak maupun sinar ultraviolet. Pada model transmisi, pengukuran dilakukan dengan menyinari bercak dari satu sisi dan mengukur sinar yang diteruskan pada

sisi lain. Pengukuran dengan model transmisi hanya dapat dilakukan jika sinar yang digunakan adalah sinar tampak (Gandjar dan Rohman, 2008).

Untuk *scanning* fluoresensi, intensitas sinar yang diukur berbanding langsung dengan banyaknya analit (senyawa) yang berfluorosensi. Pengukuran dengan fluorosensi lebih sensitif dibanding dengan pengukuran absorbansi, dan fungsi-fungsi kalibrasi seringkali linier pada kisaran konsentrasi yang agak luas. Karena alasan ini, senyawa-senyawa yang bersifat fluorosensi secara inheren selalu di-*scan* dengan fluorosensi. Untuk senyawa-senyawa yang tidak berfluorosensi, maka seseorang dapat memperlakukan senyawa tersebut dengan cara mereaksikannya dengan reagen tertentu hingga dihasilkan senyawa yang berfluorosensi (Rohman, 2009).